



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 février 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen Réévaluation SMR et ASMR AIMOVIG (erenumab) (CT-19444) NOVARTIS PHARMA S.A.

M. Le P^r COCHAT, Président.- On passe à AIMOVIG avec un expert.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je le fais rentrer. Sur ce dossier, il n'y a pas de déport, concernant les membres de la commission. Et concernant les liens de Monsieur Xavier Moisset, je vous lis la conclusion du Comité de déontologie de la HAS. *« L'analyse de la situation de Monsieur Moisset a fait apparaître des liens assez significatifs avec le fabricant du produit à évaluer, Novartis, ainsi qu'avec certains concurrents, conduisant à redouter un conflit d'intérêts. Mais au regard de l'enjeu de cette évaluation de la compétence particulière de ce spécialiste et de l'échec dans la recherche d'un professionnel de compétences comparables ayant moins de liens d'intérêt problématiques, il n'y a pas d'obstacle à ce que soit procédé une audition de Monsieur Moisset, dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l'expertise sanitaire. »*

(Xavier Moisset rejoint la séance)

M. Le P^r COCHAT, Président.- Très bien. Tu as fait rentrer Monsieur Moisset ?

M. Le P^r MOISSET.- Oui, je suis là. Bonjour à tous.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Merci de nous consacrer un peu de temps. Vous avez entendu l'annonce qui a été faite concernant vos liens avec le laboratoire ?

M. Le P^r MOISSET.- Oui, ce que je confirme. J'ai reçu de l'argent pour des présentations pour Novartis, mais aussi pour ses concurrents, Lilly, Allergan. Tous ceux qui travaillent dans le domaine de la migraine, j'ai déjà fait des symposiums ou des présentations scientifiques pour eux.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Très bien. Merci de la transparence. On va commencer par une présentation par notre chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui la réévaluation des spécialités AIMOVIG à base d'erenumab, suite à une demande qui a été faite par les laboratoires Novartis.

Un rapide rappel du contexte : la classe médicamenteuse du AIMOVIG, erenumab, est un anticorps anti-CGRP. Il fait partie des trois anticorps qui ont été évalués par la commission sur la période de 2019 - 2020. Son indication elle-même est la suivante : *« AIMOVIG est indiqué en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins quatre jours de migraine par mois. »*

La demande de réévaluation du laboratoire a été réalisée dans un périmètre restreint, puisqu'il correspond au périmètre de remboursement que la Commission avait défini en 2019, à savoir les patients atteints de migraine sévère ayant moins huit jours de migraine par mois, étant en échec à au moins deux traitements prophylactiques et ne présentant pas d'atteinte cardio-vasculaire sévère. Ce périmètre de restriction avait été établi par la Commission, en cohérence avec les critères d'inclusion des patients inclus dans les différentes études.

Un bref rappel de la stratégie thérapeutique actuelle dans la migraine. Vous observez en haut de la diapositive les traitements de première et seconde intention actuellement disponibles qu'est le bêta-bloquant ELO-TOPIRAMAT.

Nous avons par la suite les traitements de recours oraux qui disposent d'une AMM en France dans l'indication de traitement de fonds de la migraine, à savoir l'oxetorone, le pizotifène et la flunarizine, avec des niveaux de SMR moindres que les traitements de première et seconde intention.

Nous disposons des traitements de recours injectables avec les trois anticorps anti-CGRP qui ont été évalués sur la période 2019 - 2020, dont l'erenumab AIMOVIG, qui le premier à être évalué et qui dispose actuellement d'un SMR modéré dans le périmètre restreint que nous avons défini, et une ASMR V.

Enfin, tout récemment, vous avez également évalué la toxine botulinique A dans une extension d'indication spécifiquement dans la migraine chronique, pour laquelle vous avez octroyé un niveau de SMR modéré.

Un rappel des données d'efficacité que vous aviez évaluées en 2019 lors de la primo-inscription de AIMOVIG. Il s'agissait principalement de quatre études qui avaient toutes été réalisées versus placebo dans des types de migraine différents : deux études dans la migraine épisodique, une dans la migraine chronique et une qui avait été réalisée spécifiquement dans la migraine épisodique chez les patients étant en échec de deux à quatre traitements de fonds antérieurs. Les effectifs des études variaient de 246 à 955 patients suivant l'étude.

Les patients recevaient les traitements durant des phases de double aveugle, allant de 12 à 24 semaines selon les études. Il y avait selon les études des doses différentes d'erenumab qui avaient été évaluées, soit de 70 ou 140 milligrammes en injection sous-cutanée mensuelle, ce qui correspond à la posologie actuellement validée par le RCP.

Le nombre de jours de migraine moyen à l'inclusion pour les patients variait de 8 pour les migraines épisodiques à 18 pour la migraine chronique, ce qui est cohérent avec le périmètre de remboursement qui a été restreint par la commission.

En termes de résultats d'efficacité versus placebo, les études ont toutes démontré la supériorité de l'erenumab versus placebo sur le critère de jugement principal qui était la variation du nombre de jours de migraine par mois entre l'inclusion à l'issue des phases de double aveugle suivant les différentes durées. La variation allait de -1 jour à -2,5 jours pour la migraine chronique. On avait également une supériorité qui avait été démontrée pour le taux de patients présentant une réduction d'au moins 50 % des nombres de crises lors de cette dernière étude spécifique chez les patients en échec de deux à quatre traitements.

Il y avait également des critères de jugement secondaires hiérarchisés dans les différentes études, pour lesquelles la supériorité avait également été établie de l'erenumab de versus le placebo.

Enfin, la qualité de vie avait été hiérarchisée au cours des deux études dans la migraine épisodique. C'était des scores de qualité de vie relatifs au score MPFID. C'est un score qui mesure l'impact de la migraine sur les activités quotidiennes et la capacité physique. Une étude avait démontré une non-significativité en termes de différence entre les deux bras, tandis qu'une était significative, avec une différence que vous voyez de -9 à -2,6 points sur une échelle de 100 points.

Un rappel des données de tolérance qui avaient été évaluées au cours de ces études. Lors des phases en double aveugle allant de 12 à 20 semaines, 47 % des patients avaient présenté des événements indésirables, dans les deux groupes placebo et erenumab. Les principaux événements indésirables rapportés étaient les réactions au point d'injection, le prurit et la constipation. En termes d'événements indésirables graves et d'arrêts de traitement pour événements indésirables, le pourcentage était de l'ordre de 1 à 2 % dans chacun des groupes. Vous aviez des données issues des

phases d'extension, mais limitées puisqu'elles étaient jusqu'à un an d'administration continue pour la moitié des patients. Là, on rapportait plus d'événements indésirables allant de l'ordre de 62 à 67 % dans le bras erenumab, dont 3,5 % à 12 % d'anticorps anti-erenumab, parmi lesquels des neutralisants, de l'ordre de moins de deux patients sur les études et les doses.

A noter qu'il y a eu également deux décès de causes cardio-vasculaires, dans un contexte où les patients atteints de maladies cardio-vasculaires sévères étaient exclus des études. Je vous ai rappelé également les risques identifiés au PGR.

Suite à l'ensemble de ces données, vous aviez estimé en 2019 que le AIMOVIG devait bénéficier d'un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, dans le périmètre d'indication restreint concerné. Le SMR modéré était porté par la quantité d'effets modestes évalués au cours d'études réalisées uniquement versus placebo, alors que des études versus comparateurs étaient possibles, également au regard du profil de tolérance incertain à long terme et des signaux de tolérance cardio-vasculaires chez des patients qui étaient initialement exclus des études.

Aujourd'hui, le laboratoire dépose des nouvelles données. Il a déposé notamment une étude de phase IV, allemande. C'est l'étude HER-MES, qui est une étude comparative randomisée en double aveugle, double placebo, versus topiramate. Notre expert vous la présentera par la suite. Il y a des données de tolérance actualisées qui avaient été demandées en 2019, issues de deux études : la fameuse étude chez les patients en échec de deux à quatre traitements prophylactiques, et une étude de phase II de recherche de doses, avec des données jusqu'à cinq ans de suivi. Nous avons également des données issues d'une étude observationnelle réalisée à partir d'une cohorte de 100 patients français qui étaient issus de la base de données Indispain pour lesquels les résultats n'ont pas été détaillés, puisqu'il y avait des réserves méthodologiques.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire va solliciter une élévation du niveau de SMR et ASMR en sollicitant un SMR et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Pour ce dossier, nous avons sollicité le Docteur Moisset, qui a accepté l'expertise. Nous avons également une contribution de l'association La Voix des Migraineux.

Je laisse la parole au Docteur Moisset.

M. Le P^r MOISSET.- Je vais partager aussi quelques diapositives. Je vais suivre à peu près ce que j'ai noté dans le rapport, en commençant par un petit rappel sur la migraine. C'est souvent considéré comme une maladie non grave. Effectivement, il n'y a pas de risque mortel de cette maladie, mais c'est une maladie très invalidante et elle est classée au sixième rang mondial des causes d'année de vie perdue pour incapacité par l'OMS.

On confond souvent céphalées de tension, ce que tout le monde peut connaître et qui n'est pas un handicapant avec migraine. Pour ce produit, on parle de migraine sévère, souvent réfractaire à plusieurs traitements. On n'est pas tout à fait dans la même catégorie et il y a un vrai coût sociétal lié à cette migraine, avec un absentéisme, mais aussi un présentéisme qui est très fréquent.

L'étude principale que propose le laboratoire pour compléter son dossier, c'est l'étude HER-MES qui était bien construite. Vous avez :

- au départ une période de sélection, puis une période de référence pour regarder la fréquence des crises sur les quatre premières semaines, c'est ce qui est recommandé,
- une titration qui pouvait être faite jusqu'à six semaines pour utiliser le topiramate à une dose allant de 50 à 100 milligrammes. C'est une période de titration qui est normale et c'est une dose attendue qui est tout à fait celle que l'on utilise en pratique. Il faut au moins

50 milligrammes pour avoir une efficacité et au-delà de 100 milligrammes, la tolérance n'est pas très bonne, donc ils sont restés vraiment dans la fourchette que l'on peut utiliser, en espérant une efficacité correcte.

Cette étude était avec un suivi de 24 semaines au total, alors que la plupart des études princeps avait été sur 12 semaines, il y en avait une seule sur 24. Il y a un petit avantage à faire des suivis plus longs. En général, l'effet placebo est plus marqué sur les trois premiers mois que sur la suite pour des patients qui ont une douleur importante.

Le critère principal de jugement qui a été choisi pour cette étude, c'était le taux d'arrêt de traitement en raison des effets indésirables pendant la période en double aveugle. C'était analysé de façon correcte en ITT, mais c'est un critère de tolérance qui avait été choisi comme critère de jugement principal.

Il y avait un seul critère de jugement secondaire qui était le critère d'efficacité que l'on attend, le nombre des patients ayant une réduction d'au moins 50 % des jours de migraine par mois. C'était évalué sur les trois derniers mois, en comparaison avec la période de référence.

Contrairement à ce qui est écrit par le laboratoire, ce n'était pas des critères hiérarchiques. Il y avait bien un critère de jugement principal et un critère secondaire, sans le définir comme un critère hiérarchique.

La taille d'échantillons avait été calculée pour le critère de jugement principal, en évaluant qu'il y aurait 9 % sous le traitement par erenumab et 18 % sous topiramate, donc une différence absolue de 9 %. En fait, vous verrez une différence qui est plus large que cela. Le nombre de patients est très suffisant pour le critère de jugement principal, il permettait aussi de juger de façon correcte pour le critère de jugement secondaire. Il aurait été bien que ce soit défini dès le début comme un critère hiérarchique.

Au niveau de la population incluse, vous avez plus de 380 patients par bras, des patients qui ont une quarantaine d'années dans les deux bras et une très large majorité de femmes. Cela correspond parfaitement à la population que l'on voit en pratique pour des migraines sévères qui justifient l'utilisation d'un traitement comme celui-là.

Au niveau du nombre de jours de crise par mois, on était à dix jours dans les deux groupes. Ce qui est peut-être plus intéressant, c'est la répartition. On avait un quart de patients avec une migraine épisodique peu fréquente, dont 4 à 7 jours de crise par mois, et trois quarts des patients qui avaient une migraine épisodique fréquente ou même chronique. Initialement, le critère d'inclusion, c'était 4 à 14 jours de migraine. Il a été rajouté pendant l'étude les migraines chroniques également. Le gros de l'étude est fait avec des patients qui ont entre 8 et 14 jours de migraine par mois.

Il y avait une majorité de patients naïfs de traitement. Dans la migraine, le topiramate est un des traitements utilisés très fréquemment, soit comme premier choix, soit comme deuxième choix. En France, on a tendance à utiliser plutôt un bêta-bloquant d'abord et le topiramate en deuxième choix. Cela n'a pas l'air d'être exactement la même chose en Allemagne. Il y en a sans doute encore plus qui ont du taux de topiramate en premier choix. 60 % des patients n'avaient eu aucun traitement auparavant, 30 % avaient un échec et uniquement 10 % avaient deux échecs de traitement ou plus. C'est représentatif d'une population qui n'a jamais eu de topiramate, mais pas de patient très réfractaire.

Pour le résultat du critère principal, les motifs d'arrêt sont répertoriés ici. Vous voyez que pour les effets indésirables, 11 % des patients ont arrêté le traitement par erenumab pour effet indésirable, contre 39 % dans le groupe topiramate. C'est une différence absolue très large. En termes de tolérance

en pratique clinique, c'est vrai qu'il n'y a pas photo entre les différents traitements oraux et les traitements par anticorps anti-CGRP, que ce soit l'erenumab ou les concurrents.

Pour le critère de jugement secondaire qui était le pourcentage de répondeurs à 50 % : 55 % de répondeurs sous erenumab contre 31 % sous topiramate, ce qui fait une différence absolue, là aussi assez large et ce qui ferait un NNT autour de 4. Je rappelle que c'est le critère de jugement secondaire qui n'avait pas été défini directement comme critère hiérarchisé.

Pour les résultats exploratoires, il y avait de la qualité de vie qui était regardée avec un score spécifique de la migraine, le score HIT-6. On voit une différence de trois points entre les deux groupes, ce qui est significatif. Une variation d'un à deux points peut déjà être significative pour la qualité de vie des patients.

Il y avait également, dans les critères exploratoires, le SF-36. Il y a une différence qui est statistiquement significative, mais pas cliniquement très intéressante. Ils avaient regardé, je crois que c'est deux points d'écart entre erenumab et topiramate. La différence minimale cliniquement intéressante, c'est cinq points. Ils ont regardé aussi ceux qui avaient au moins cinq points d'amélioration dans les deux groupes. C'est significativement plus important dans le groupe erenumab. C'est 10 % d'écart entre erenumab et topiramate, mais ce score SF-36, qui est non spécifique de la migraine, bouge peu dans la migraine. Le score HIT-6, qui est spécifique, lui, avait bougé de façon significative.

Dans les autres critères exploratoires qui peuvent nous intéresser pour la population qui a au moins huit jours de migraine par mois et en échec à au moins deux traitements prophylactiques, on se retrouve sur un groupe qui est tout petit, avec 35 et 30 patients. On voit 11 % d'arrêts dans le groupe erenumab, 60 % dans le groupe topiramate. La différence est majeure. Pour l'efficacité dans cette population, 49 % de répondeurs sous erenumab, 23 % sous topiramate. Là aussi, cela fait une différence qui est majeure, mais sur un tout petit groupe qui n'était pas fait du tout pour cela a priori.

Je fais juste un petit rappel sur l'étude LIBERTY, l'étude qui concernait vraiment des patients en échec de traitement, de deux à quatre traitements préalables qui avaient entre 4 et 14 jours de migraine par mois. Le suivi n'était fait que sur douze mois et c'était contre placebo. C'est effectivement très difficile de trouver un traitement de référence que les patients n'ont pas eu quand ils sont déjà en échec de traitements multiples.

Un petit rappel des traitements déjà utilisés, on voit que plus de 80 % des patients avaient déjà utilisé du topiramate dans ceux qui étaient inclus. Cela montre bien que c'est l'un des traitements de premier choix. On voit aussi les bêta-bloquants, que ce soit propranolol ou métoprolol. Le VALPROATE que l'on utilise très peu en France, c'est compliqué à manier chez une femme en âge de procréer, et l'amitriptyline très utilisée aussi. Chez ces patients en échec de traitement, on avait une différence de 30 versus 14 %, ce qui ferait un NNT autour de 6 dans cette population de patients réfractaires.

Au niveau de la sécurité à long terme, je n'ai pas fait de diapo, mais il y a les données de LIBERTY à trois ans qui portent sur 240 patients. Il y a vraiment un profil de tolérance qui est comparable à celle du placebo. Il y avait aussi le suivi à cinq ans de l'étude de phase II. Là, non plus, pas d'effet indésirable nouveau répertorié. Il y a eu deux décès sans le lien retenu avec le produit. Ce qui était déjà connu, c'est qu'il y a un risque de constipation, mais qui entraîne rarement l'arrêt du produit, un risque d'hypertension artérielle qui a été, et 2,5 % des patients qui ont des anticorps neutralisants, sans que l'on sache vraiment si cela modifie l'efficacité du produit.

Pour les données en vie réelle, sur le PSUR, il y a plus de 600 000 patients-années. Là, il a été mis en évidence quelques réactions cutanées non graves. C'est ce qu'on voit en le prescrivant, et cela conduit rarement à un arrêt. Il y a un risque d'alopécie qui a été noté.

Dans les autres données fournies par le laboratoire sur l'efficacité, il y avait l'étude en vie réelle AVIR. Ce sont 100 patients qui ont été inclus dans le cadre d'un programme compassionnel au CHU de Nice, qui ont été suivis de façon très régulière tous les trois mois. Chez ces patients, il y avait 85 % de répondeurs à 30 % à trois mois, chez des patients qui étaient quasiment tous en migraine chronique. La réponse à 30 % nous intéresse. Pour les répondeurs, à 50 %, c'était 54 % d'entre eux à trois mois.

Si l'on s'intéresse au suivi, sur une année complète, il y avait 45 % de répondeurs à 50 %, et 62 % de répondeurs à 50 % à douze mois, chez ces patients très réfractaires et souvent même en migraine résistante, qui était en échec de tous les traitements disponibles actuellement.

Pour continuer dans l'ordre du rapport, par rapport à la prise en charge habituelle, ce qui est recommandé en France, c'est un bêta-bloquant en première intention, sauf contre-indication. En deuxième intention, on peut utiliser topiramate, candésartan ou amitriptyline. Pour les autres alternatives thérapeutiques, il y a des traitements non médicamenteux qui sont recommandés, l'acupuncture, la stimulation électrique transcutanée des nerfs supra-orbitaires, la vitamine B2, coenzyme Q10. Pour tout cela, il y a un niveau de preuve qui est bien plus faible et des tailles d'effets plus faibles qu'avec les anticorps anti-CGRP, de manière générale.

En termes de tolérance, les anticorps sont bien mieux supportés par les patients que les différents traitements oraux. Ils ont chacun des profils un peu différents et on essaye d'adapter aux patients. Un patient hypotendu au départ, on ne va pas lui proposer un bêta-bloquant ou du candésartan, à un anxieux, on va peut-être utiliser l'amitriptyline aussi pour son effet anxiolytique, mais même en faisant attention au profil du patient, la tolérance n'est pas toujours très bonne.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Votre temps est bientôt terminé, enfin, est terminé même.

M. Le P^r MOISSET.- Je peux m'arrêter là.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Si vous avez un petit mot de conclusion. Sinon, allez-y.

M. Le P^r MOISSET.- Je pense que c'est un traitement qui est nettement plus efficace et mieux toléré que ce que l'on a actuellement. On l'a positionné dans les recommandations comme traitement pour des patients en échec d'au moins deux traitements. Si l'on ne regarde que les données factuelles, c'est un traitement qui devrait être utilisé en première ligne, plus efficace et mieux toléré. Si l'on regarde au niveau économique, il faut peut-être le mettre plus tôt en quatrième ou cinquième ligne, après échec de tous les traitements classiques de première ligne, amitriptyline, candésartan, bêta-bloquants et topiramate.

En termes de population à traiter, si l'on regarde uniquement les patients avec plus de huit jours de migraine par mois et en échec d'au moins deux traitements, le laboratoire a calculé 16 000 patients. J'ai fait une évaluation très grossière, mais il y a en gros 2 000 patients en France qui sont traités actuellement, qui ont les moyens de se payer ces anticorps directement. Il y en a environ 10 à 20 fois plus qui sont en attente de ces traitements s'ils devenaient remboursés, donc plutôt entre 20 et 40 000 patients.

Je suis disponible pour répondre à vos questions, bien sûr.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Très bien. Auparavant, il a une contribution d'association. Je ne sais pas à qui la présente. Merci en tout cas pour votre présentation.

M. THIERRY, membre de la CT.- Bonjour. C'est une contribution d'une association qui s'appelle La Voix des Migraineux, qui comporte 25 bénévoles, 300 adhérents, mais qui, à travers les réseaux sociaux, touche plusieurs milliers de personnes en réalité. Elle a des collaborations dans la sphère francophone, notamment avec les Canadiens et les Québécois.

Dans la contribution, elle s'appuie sur un certain nombre d'études par sondage à travers les réseaux sociaux. Il y a une étude générale sur l'impact de la migraine en janvier, une étude sur l'impact de la migraine sévère et chronique, en février 2020. Il y a une étude en milieu universitaire réalisée avec des étudiants de l'IUT de Lille. À chaque fois, j'ai oublié de le dire, c'est plusieurs centaines de réponses. Par exemple, pour les étudiants, c'est 570 étudiants. Il y a un sondage sur les effets secondaires des traitements de fonds en juillet 2021, avec 250 réponses. On trouve une enquête sur des patients recevant les anticorps inhibiteurs du CGRP en 2021. Là, c'est le partenaire migraine Québec avec 258 réponses.

Ils commencent par revenir sur l'impact de la maladie, en citant la source, c'est l'OMS, plutôt du *Global Burden Disease* en 2019. Là, pour les femmes, en réalité, ils rapportent que la migraine est la première maladie pour l'impact sur la perte des années de vie en bonne santé chez les femmes.

Dans la sphère professionnelle, sur leur sondage général de mars 2020, sur 660 personnes, 47 % manquent un jour ou plus de travail par mois, 17 % manquent plus de trois jours. C'est cohérent avec ce que l'on retrouve au niveau international, puisque 75 % des migraineux estiment qu'il y a un impact sur leur productivité.

Ils disent aussi qu'il y a un problème de reconnaissance du handicap lié à la migraine, en France, puisque ce handicap est assez mal reconnu. Il y a un manque de formation des médecins du travail, notamment. L'impact sur la productivité, on en a parlé. L'impact familial est important puisque quatre migraineux sur cinq renoncent à des sorties ou des événements familiaux. Un des impacts les plus importants, on a vu que c'était une population féminine en majorité, c'est de ne pas pouvoir prendre correctement soin des enfants.

L'impact sur le moral est important. On retrouve l'incompréhension par les proches. C'est une maladie invisible, ou presque, qui produit un sentiment de culpabilité. Il cite la méconnaissance du corps médical, avec un sentiment partagé d'être abandonné par la médecine. 40 %, c'est une source internationale, ont déclaré souffrir de dépression. Ils retrouvent cela dans leurs différents sondages, avec même 15 % qui songent régulièrement au suicide, c'est-à-dire trois fois plus que la moyenne nationale.

L'impact chez les étudiants : 80 % des migraineux ont des difficultés pour suivre leurs études. Le recours aux spécialistes pose problème pour des raisons économiques. Ils ont sans doute ici un biais de représentation, puisque 40 % des répondants souffrent d'au moins 15 migraines par mois sur les quelques centaines qui ont répondu.

Sur la pathologie, ils ciblent les migraines sévères et les migraines chroniques. Ici, la partie prodrome et postdrome, je passe assez rapidement là-dessus, parce que c'est assez long.

L'association du syndrome anxieux et dépressif est citée pour 50 %. Les symptômes les plus invalidants, c'est bien sûr la douleur, la photophobie, la phonophobie, les nausées et les vomissements.

L'importance sur l'entourage est importante, avec pour eux trop peu d'études sur les conséquences sociales et familiales invisibles de la migraine, puisque seulement 7 % des parents estiment s'occuper correctement de leurs enfants. Les relations de couples sont impactées, l'environnement social également. Il y a des dysfonctionnements dans la famille.

Sur les traitements, ils ciblent surtout les traitements de crise et les traitements de fond, en parlant surtout des traitements de fond. Ils rapportent des résultats relativement faibles des traitements usuels dans la diminution du nombre de crises chez les patients chroniques, qui sont très souvent exclus des études. Il y a tout de même des avantages aux traitements de fond, mais il est difficile d'estimer la proportion de patients soulagés, ou qui renoncent à consulter ou n'ont jamais consulté, découragés par les échecs des traitements à répétition.

Les inconvénients des traitements usuels, la voie orale notamment, le dosage réellement absorbé est difficile à évaluer compte tenu des perturbations du système digestif du migraineux, et notamment des vomissements. Pour eux, l'efficacité diminue assez souvent après quelques années. Ils soulignent la fréquence et la gravité des effets secondaires de la plupart des traitements.

Cela ressort dans leur sondage sur les effets secondaires, avec 263 réponses. Ce sont des migraineux qui ont 4 à 15 jours de migraine par mois. En moyenne, les sondés ont testé plus de deux traitements de fonds durant leur parcours médical. 50 % ont testé les trois types de traitement autorisés. On attend en général trois mois de prise pour avoir un effet, mais ils rapportent quelques fois, plusieurs années avant de bénéficier d'un traitement efficace, mais dont l'efficacité va diminuer au bout de quelques années.

Sur la fréquence des effets secondaires ressentis, 75 % des sondés jugent les effets secondaires inacceptables, les effets secondaires les ayant empêchés de travailler ou de vivre de façon normale. Les plus fréquemment rapportés sont les troubles de la mémoire, de la concentration, la somnolence intense est également citée, et la prise de poids supérieure à 4 kilos.

Quelques fois les effets de traitement de fonds sont inverses, c'est-à-dire augmentent la fréquence et l'intensité des migraines. Nous retrouvons aussi dans 47 % des patients sur le traitement de fonds, les idées noires et la dépression.

J'essaye d'aller assez vite.

M. COCHAT, Président.- Oui, parce qu'on est juste en temps.

M. THIERRY, membre de la CT.- Je passe sur les approches non médicamenteuses, avec le coût financier.

Sur les attentes, ils attendent un traitement. Il y a tout de même une absence de solution satisfaisante et par la suite, une attente importante pour emmener AIMOVIG et les inhibiteurs du CGRP. Ils citent une enquête de migraine Québec, sur 258 migraineux. 71 % des personnes interrogées ont vu une amélioration de la qualité de vie, 46 %, une amélioration importante, 37 % une diminution d'au moins 76 % de leur nombre de migraines par mois, 42 % une diminution entre 51 et 75 %. L'intensité est diminuée pour 62 % des personnes. J'essaye d'aller assez vite aussi.

Les effets secondaires sont tolérables. Ils répercutent aussi que les anti-CGRP, l'AIMOVIG est intégré dans les recommandations, notamment de la Société française d'études des migraines et des céphalées. Le produit a été évalué chez plus de 250 000 patients dans le monde.

Que puis-je vous dire d'autre ? Ils répercutent aussi l'étude qui montre que le produit AIMOVIG est meilleur que le topiramate. Dans l'entretien avec les neurologues français et étranger, ils rapportent aussi une meilleure efficacité de AIMOVIG. Le mode d'administration est plébiscité, notamment sur le sous-cutané. Il n'y a pas d'interaction avec d'autres médicaments, d'après Le Vidal, qu'ils citent. Si, il y a tout de même le manque de recul à long terme puisque la tolérance a plus de trois ans. Les doses doivent être conservées au froid dans les limites, et il y a aussi une absence d'information pour les

patients âgés de plus de 65 ans et surtout les femmes enceintes. C'est une préoccupation qui demanderait une étude plus spécifique.

Ils citent aussi que la plupart des grands pays et au moins 17 pays d'Europe remboursent AIMOVIG et que les patients français sont manifestement moins chanceux. Ils estiment la population cible à 45 000 patients français sans alternative thérapeutique.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Très bien Nous n'aurons pas le temps pour toutes les questions. On commence par Serge.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour. Merci pour votre rapport. J'avais deux questions. La première en mettant en miroir les différences d'arrêt de traitement et d'efficacité, je voulais savoir si vous estimiez que l'inhibiteur de CGRP est intrinsèquement plus efficace ou si l'efficacité est surtout médiée par le fait qu'on l'arrête moins souvent ?

La deuxième question, j'ai noté l'alopécie comme effet secondaire, considérez-vous que c'est un effet marginal ou potentiellement important ?

M. Le P^r MOISSET.- Pour l'efficacité, la tolérance va bien sûr être un médiateur important de cette efficacité. Quand on prend le traitement, il marche mieux que quand on ne le prend pas. Mais je pense vraiment que le traitement est supérieur, et on a une réponse qui est très rapide chez les réponders. Souvent, dès le premier mois, on s'en rend compte. Ils ont déjà une chute du nombre de jours de crise, ce qui motive aussi à maintenir le traitement. La vitesse d'action va rentrer en compte.

Pour l'alopécie, c'est vraiment marginal. Pour en avoir discuté avec mes collègues français, eux n'ont pas eu de cas. Dans ce qui est décrit dans le PSUR, c'est une diminution du volume capillaire. Les gens ne se retrouvent pas chauves sous anticorps anti-CGRP.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Merci. Une question d'Albert Trinh Duc.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- La question, c'était le comparateur. Là, on est en train de discuter sur une stratégie française. Vous disiez tout à l'heure que le traitement de première intention en France, c'est plutôt les bêta-bloquants. On n'a bien évidemment pas de comparaison entre le topiramate et les bêta-bloquants sur cette indication, j'imagine. Ceci étant, les effets secondaires des bêta-bloquants sont probablement moindres qu'avec le topiramate. C'est ce qui peut peut-être expliquer le fait qu'ils aient choisi le topiramate, puisqu'on voit qu'un tiers des patients arrêtent le traitement. Cela rend l'extrapolation un peu difficile.

Deuxièmement, concernant le critère secondaire, il a été fait en intention de traiter, ou uniquement sur ceux qui n'avaient pas arrêté le traitement ?

M. Le P^r MOISSET.- Pour le choix du comparateur, c'est vrai qu'il y a des habitudes locales qui ont sans doute plus tiré vers le topiramate. Au niveau tolérance, on n'a pas de comparaison directe bêta-bloquants - topiramate, mais en pratique, c'est à peu près la même chose. Dans les patientes qu'on traite, il y a beaucoup de femmes jeunes qui ont une petite tension au départ. Quand on commence à 11 de tension, on a du mal à monter les bêta-bloquants, ou elles ne sont pas tolérées, mais à toute petite dose. On a donc un taux d'arrêt qui est important, même avec les bêta-bloquants ou le candésartan, qui est en général très bien toléré, mais à condition d'avoir une tension suffisante au départ.

Je ne sais pas s'il y aurait eu un résultat très différent. Ils s'étaient mis dans des conditions avec 9 % d'écart d'arrêt entre le comparateur et leur traitement, qui serait à mon avis sorti, quel que soit le comparateur en traitement oral.

Il y a une analyse publiée par Jackson en 2015 sur l'efficacité des traitements. Tous les traitements que nous utilisons actuellement par voie orale diminuent en moyenne de 1 à 1,5 jour de migraine par mois par rapport au placebo. Ils sont donc dans la même tranche d'efficacité.

Je crois que j'ai mangé la deuxième partie de votre question.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Le critère de jugement secondaire.

M. Le P^r MOISSET.- C'est bien en intention de traiter, ce n'est pas uniquement sur les patients qui ont continué le traitement. Il sort de façon très significative. Si cela avait été un critère de jugement principal hiérarchique, ils pouvaient conclure de façon ferme sur les deux.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Francis Bonnet

M. BONNET, membre de la CT.- Ma question était la même que celle d'Albert, concernant les bêta-bloquants. Je note qu'il n'y a pas de comparaison directe effectivement avec les bêta-bloquants ?

M. Le P^r COCHAT, Président.- OK. Merci. Michel Clanet.

M. CLANET, Vice-Président.- J'avais un commentaire et peut-être une ou deux questions.

Premier commentaire, je voudrais rappeler à Monsieur Moisset que je remercie de son excellente présentation, que si nous avons reçu des lettres à cette occasion, il y a déjà quelque temps, si le médicament, les médicaments anti-CGRP ne sont pas disponibles en France. Je voudrais préciser que ce n'est pas de notre fait. Par le fait que nous avons donné un SMR et une ASMR, nous avons confirmé que ces médicaments pouvaient être remboursés.

En ce qui concerne le SMR, c'est une relation de bénéfice-risque. Vous nous apportez aujourd'hui effectivement des éléments qui montrent qu'en ce qui concerne les effets secondaires et les effets d'intolérance et les risques de médicaments, il est finalement mieux toléré qu'on ne le pensait avec les incertitudes qu'il y a sur les anti-CGRP au long cours et leur effet sur le système cardio-vasculaire.

Si nous avons apporté des SMR modérés et une ASMR importante, effectivement, dans l'évaluation bénéfice-risque, c'est parce que dans le périmètre correspondant au SMR que nous avons validé, le seul médicament qui montrait qu'il y avait une amélioration de la qualité de vie, hiérarchisé, parfaitement clair dans le dossier, c'était l'un des concurrents.

En ce qui concerne l'ASMR, bien entendu que c'est en fonction des comparateurs. Etant donné que le placebo était chaque fois le comparateur, il y a eu une ASMR V. Les médicaments devraient être disponibles. Ma première question sera : pourquoi ne le sont-ils pas ? Avez-vous des données ? Pour la disponibilité, que se passe-t-il en France à l'heure actuelle ?

La deuxième question que je voudrais vous poser est ponctuelle. Dans l'indication des traitements anti-migraineux, on a eu ce problème avec un autre médicament récemment, la Société de migraines et céphalées nous dit que ces médicaments doivent être à prescription de neurologues. La question que je voulais vous poser également, c'est de savoir si dans les centres de douleur, il ne serait pas utile que ces médicaments soient également utilisables. Parce qu'on sait très bien qu'il n'y a pas accès à des neurologues partout. On sait très bien que parfois, pour avoir un accès à des neurologues, il faut plusieurs mois. Par conséquent, ces patients, qui sont tout de même très invalidés, vont parfois dans

des centres de la douleur où il peut y avoir tout de même des personnes compétentes pour prescrire des médicaments vis-à-vis du traitement de la migraine.

Ce sont mes deux questions et j'arrêterai là.

M. Le P^r MOISSET.- Merci beaucoup.

Pour la disponibilité des traitements à l'heure actuelle, il y a l'anticorps de Lilly qui est disponible en pharmacie pour 245 euros par mois, celui de TEVA pour 275 euros par mois. Pour celui de Novartis, ils avaient fait le choix de le mettre en délivrance hospitalière. Quelques cliniques ou hôpitaux ont choisi de le faire. Dans la plupart des hôpitaux, cela a été refusé : on aurait eu un contingent de quelques boîtes, il aurait fallu faire une sélection des patients... (*coupure son*)

M. CLANET, Vice-Président.- Je rappelle que le remboursement est tout à fait possible et que dans la chaîne de mise à disposition des médicaments il y a la négociation des prix, et que la négociation des prix se fait...

M. Le P^r MOISSET.- ...de très nombreux demandeurs... Pardon je vous avais perdu. Mon ordinateur s'était connecté quelques secondes.

M. CLANET, Vice-Président.- Je vous rappelle que nous avons proposé que ces médicaments soient remboursés, mais que par contre, il y a un deuxième niveau. C'est le niveau de la négociation des prix au niveau d'une autre commission, et que le blocage n'est probablement pas de notre fait et de l'évaluation que nous avons faite de ces médicaments antérieurement. Comme vous, nous pensons que ces médicaments devraient être disponibles au remboursement, puisque nous l'avons précisé.

M. Le P^r MOISSET.- Pour l'accord tarifaire, effectivement, cela vient du laboratoire, du CEPS. Mais pour fabriquer un anticorps, je ne connais pas les coûts exacts. Je vois qu'ils ont tout de même réussi à baisser les tarifs de façon très nette. Les premiers anticorps que j'ai prescrits, les patients allaient les chercher en Suisse pour 550 euros par mois. Actuellement, il y a la possibilité de l'avoir en pharmacie pour 245 euros.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- La commission de transparence ne doit pas normalement parler de tous ces coûts. Le PRI, le coût de fabrication, par ailleurs, ne fait pas partie des critères d'indication de prix. Mais je préfère que cette discussion soit vraiment focalisée au CEPS, si vous le voulez bien.

M. Le P^r MOISSET.- Je vais continuer sur la deuxième partie : faut-il une prescription uniquement par les neurologues ou aussi en centre antidouleur ? Cela dépend beaucoup des centres antidouleurs. Dans certains centres, ils ont l'habitude de la migraine, il n'y aura aucun souci sur le diagnostic et les bons patients vont recevoir le traitement. Malheureusement, dans certaines consultations douleurs chroniques, il n'y a aucun neurologue et avec des prescriptions, on le voit pour d'autres traitements, les indications dérivent un peu. Il ne faut pas proposer à des gens qui ont des céphalées chroniques hautes d'utiliser des anticorps anti-CGRP, cela ne marchera pas. On aura l'impression que le traitement n'est pas très intéressant, alors que quand il est prescrit pour la bonne cause, une vraie migraine chronique, il marche très bien.

Je ne sais pas bien comment il faudrait faire, parce qu'effectivement, au niveau accès au neurologue, j'en suis un exemple, les patients qui veulent prendre rendez-vous aujourd'hui avec moi ont rendez-vous en janvier 2023.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Merci pour vos échanges. On va terminer les questions. Merci pour votre présentation et vos réponses à nos questions.

M. Le P^r MOISSET.- Merci pour votre invitation.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Merci de vous déconnecter. Bonne journée.

M. Le P^r MOISSET.- Au revoir.

(Xavier Moisset quitte la séance)

M. Le P^r COCHAT, Président.- Désolé pour ceux qui avaient demandé la parole. On peut prendre juste une question, si elle peut être répondue au niveau de la CT et du SEM. François.

M. LACOIN, membre de la CT.- Oui, Michel peut peut-être bien me répondre. Je suis surpris par la durée des études, parce que dans une pathologie comme la migraine qui est une pathologie chronique, les études à 24 mois, j'aurais bien aimé savoir si on constate, comme avec les autres médicaments l'effet d'épuisement.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Il y a des bruits parallèles, je ne sais pas qui a son micro ouvert.

M. LACOIN, membre de la CT.- C'est là où je me trouve. Je voulais savoir si avec AIMOVIG, on a les mêmes phénomènes d'épuisement. Parce que quand il nous dit : sur le plan médical, il faudrait prescrire en première intention, sur le plan économique en quatrième. Mais d'une part, on a une quantité d'effets qui n'est tout de même pas beaucoup plus importante qu'avec les autres anti-migraineux. Ils sont tous à peu près comparables en termes de quantité d'effets. Je trouve que 24 mois quand on est dans une pathologie comme la migraine, c'est tout de même très minima. Du coup, ce serait intéressant de savoir comment l'effet du produit diminue, s'il y a un épuisement, comment cela se passe un peu dans le temps ?

M. CLANET, Vice-Président.- Il y a peut-être sur l'étude LIBERTY, des éléments d'efficacité sur trois ans et sur cinq ans ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, on les a présentés dans le document préparatoire, mais à titre vraiment descriptif, parce qu'effectivement, l'effectif de patients réduit au fur et à mesure des semaines. Par exemple, typiquement pour l'étude LIBERTY, qui est jusqu'à un suivi de trois ans, on voit que le taux de répondeur va varier de 46 % à la semaine 64. On a un effectif pour lequel des données disponibles sont limitées puisqu'on a la moitié des données disponibles. Et nous avançons avec 58 % de répondeurs à la semaine 112, mais avec 100 patients pour lesquels les données sont disponibles sur 174, puis 52 % à la semaine 168. Visiblement, c'est un pourcentage qui est plutôt maintenu, mais avec des effectifs qui réduisent au fil du temps.

Pour les données à cinq ans, pour l'étude de recherche de dose, on est également du même ordre, avec un taux de répondeur de 66 %, mais avec des données pour 151 patients sur 230, puis 71 % à 268 semaines avec 98 patients disponibles sur 138. A plus long terme, les taux de répondeurs ont l'air d'être maintenus, mais sur des effectifs réduits. C'est vraiment purement des données brutes.

M. CLANET, Vice-Président.- Sur l'histoire de la migraine et des migraines chroniques au long cours, il est certain qu'il y a des variations, des fluctuations suivant divers paramètres, et pas uniquement des paramètres médicamenteux. Il y a des paramètres d'ordre environnementaux et psychologiques qui font que la prise en charge de ces patients est une prise en charge multifactorielle. En général, les traitements ne sont pas utilisés de façon trop prolongée. Sinon, cela peut donner lieu aussi à des effets indésirables, tu le sais, avec des migraines qui sont entretenues par les médicaments antalgiques. C'est

un ensemble de choses. De toute façon, imaginer qu'on va traiter des patients par anticorps pendant plus de cinq ans, six ans, sept ans, cela me paraît peu vraisemblable.

M. Le P^r COCHAT, Président.- OK, merci. Je propose qu'on passe au vote. Le Bureau a tout de même considéré qu'avec le recul et les précisions sur la tolérance, on pouvait peut-être proposer de grader le SMR, et de passer à SMR important. Il était modéré pour mémoire. Donc un SMR important comme l'autre anticorps, par contre de maintenir une ASMR V.

M. CLANET, Vice-Président.- Le maintien de l'ASMR V en particulier, c'est que dans nous avons un périmètre restreint, qui reste celui proposé par le laboratoire. Dans ce périmètre restreint, dans l'étude contre topiramate, 10 % des patients uniquement sont avec, certes, huit jours de migraine, mais avec des échecs à plus de deux médicaments de base. Le dossier vis-à-vis de comparaison et particulièrement dans le périmètre restreint et au niveau de l'efficacité, il vous a dit tout à fait précisément les choses, est tout de même extrêmement limité. Il y a une certaine difficulté à pouvoir s'appuyer sur cette étude qui a été faite effectivement pour les Allemands et pour l'agence allemande qui a demandé cette étude. Sur l'ASMR, c'est difficile de proposer une ASMR IV. Vous en jugerez.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. Elisabeth, nous passons au vote.

M. CLANET, Vice-Président.- Il faut faire un SMR miroir, ou pas ?

Une intervenante.- Non, parce que la réévaluation ne concerne que le périmètre restreint.

M. Le P^r COCHAT, Président.- On laisse le miroir qui avait été voté.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Compte tenu du nombre de présents et de son statut, Madame Clara Locher ne prend pas part à ce vote.

Concernant le SMR, nous avons 16 voix pour un SMR important, 5 voix pour un SMR modéré et 1 abstention.

Concernant l'ASMR, nous avons 16 voix pour une ASMR V, 5 voix pour, une ASMR IV et 1 abstention.

C'est donc un SMR important et une ASMR V dans le périmètre restreint.

M. COCHAT, Président.- Merci.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

ELO-TOPIRAMAT.....3

Indispain 5